

| | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名 | 福島 和彦 |
| 授与した学位 | 博 士 |
| 専攻分野の名称 | 医 学 |
| 学位授与番号 | 博 甲第 6339 号 |
| 学位授与の日付 | 2021 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当) |
| 学位論文題目 | Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Ameliorates Autophagic Flux Impairment on Renal Proximal Tubular Cells in Obesity Mice (SGLT2 阻害薬は肥満マウスの近位尿細管細胞のオートファジー障害を改善する) |
| 論文審査委員 | 教授 西堀正洋 教授 大塚文男 准教授 渡邊豊彦 |

学位論文内容の要旨

【緒言】近年 SGLT2 阻害薬 (SGLT2i) の腎保護効果が報告されているが機序は不明である。今回肥満マウスの近位尿細管細胞 (PTC) への SGLT2i の作用について検討した。【方法】5 週齢 C57BL/6J マウスを通常食 (ND) 群, 高脂質高糖質食 (HFSD) 群に分け 9 週間飼育後に SGLT2i またはコントロール溶媒を 1 週間投与し比較した。【結果】HFSD 群は ND 群と比較して尿中 NAG の有意な増加を認め、PTC 内にトルイジンブルー染色陽性の空胞出現、蛍光抗体染色で p62 集積物の増加、western blot で mTOR 活性化、電顕で multi lamellar body 出現を認めた。これらの変化は SGLT2i により有意に抑制され、また障害ミトコンドリアの autophagosome 出現を認めた。【結論】SGLT2i は肥満マウスの PTC のオートファジー障害を改善することで腎保護に寄与するという可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

糖尿病治療薬の Sodium Glucose Co-Transporter 2 阻害薬(SGLT2i) は、近年腎臓保護作用が報告されているが、その機序は不明である。本研究は機序解明を目指した研究である。高脂質高糖質食(HFSD)の摂食により肥満状態にしたマウスに対し、SGLT2i の empagliflozin による治療を行い、特に腎臓近位尿細管細胞(PTC)における作用について注目して検討された。5 週齢の C57BL/6J マウスに通常食 (ND) あるいは HFSD で 9 週間飼育後、empagliflozin を 1 週間投与し効果が評価された。HFSD 群は ND 群と比較し、尿中 NAG の有意な増加、PTC 内空胞出現、p62 集積物の増加、mTOR 活性化、電顕的 multi lamellar body の出現等の所見が得られたが、これらの変化は empagliflozin 投与で有意に抑制されたことが示された。SGLT2i の作用の臓器連関の機序や PTC における糖毒性、インスリン抵抗性との関連等が議論され、現時点での理解が確認された。

以上の結果から、SGLT2i は肥満マウスの PTC のオートファジー障害を改善することで腎保護に寄与する可能性が示唆された。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。